

Miia Siljavaara

# LIISA IHMEMAASSA -SYNDROOMA JA SIIHEN LIITETYT VIRUSINFEKTIOT

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Kandidaatin tutkielma  
toukokuu 2024

# TIIVISTELMÄ

Miia Siljavaara: Liisa Ihmemaassa -syndrooma ja siihen liitetyt virusinfektiot  
Kandidaatin tutkielma  
Tampereen yliopisto  
Bioteknologia ja biolääketieteen tekniikan kandidaattiohjelma  
toukokuu 2024

---

Liisa Ihmemaassa -syndroomaa pidetään yhtenä maailman harvinaisimmista sairauksista. Sen oireet mukailevat kirjailija Lewis Carrollin satukirjan päähenkilön kokemia kummallisia tuntemuksia. Tämän oireyhtymän kokeneilla potilailla on raportoitu erilaisia näön vääristymiä. Niihin kuuluvat aistiharhat esineiden, muiden yksilöiden, kyseisen henkilön oman kehon tai yksittäisen raajan koosta, etäisyydestä ja paikasta. Lisäksi potilaat ovat usein kuvaileet tunteita leijumisesta sekä sekaantuneita käsityksiä ajankulusta. Näköhäiriöt kestävät yleensä yhtäjaksoisesti vain muutamia minuutteja, mutta saattavat toistua useita kertoja päivässä tai vaivata jopa vuosien ajan. Syndrooma on todettu useimmin migreenistä tai epilepsiasta kärsivillä potilailla, mutta yhä useammin siihen on liitetty myös joko akuutti tai aiemmin sairastettu virusinfektio.

Tässä tutkielmassa perehdytään tarkemmin Epstein-Barrin, influenssavirusten, Varicella-Zosterin, SARS-CoV-2:n, coxsackievirusten ja Zikan kanssa diagnosoituihin tapauksiin, jotka on yhdistetty syndrooman kanssa. Tavoitteena on laajentaa ymmärrystä syndrooman ilmenemiseen vaikuttavista, erityisesti virusinfektioihin liittyvistä, tekijöistä, sen oireista sekä hoitomuodoista. Lisäksi tutkielmassa syvennytään oireyhtymän diagnosoinnin haasteisiin.

Aiemmasta olettamuksesta poiketen syndrooma ei mahdollisesti olekaan niin harvinainen, vaan se jää usein harmittomuutensa vuoksi havaitsematta. Tähän mahdollisena syynä on oireiden sivuuttaminen. Oireet usein ilmenevät varsin nuorilla potilailla, joiden voi olla haastavaa kommunikoida tuntemuksistaan tai niitä pidetään korkean kuumeen aikaansaamina. Syndrooman diagnosointia vaikeuttaa myös sen kriteerien selkeyden puute. Tulevaisuudessa tarkempi määrittely ja laajempi tuntemus syndroomasta voisi tuoda helpotusta huolta ja ahdistusta kokeville potilaille sekä heidän läheisilleen. Kattavamman tutkimuksen myötä on mahdollista, että myös muita keskushermostoon vaikuttavia virusinfektioita voidaan yhdistää syndrooman oireiden ilmenemisen. Näitä tapauksia ei kuitenkaan vielä ole onnistuttu havaitsemaan.

Avainsanat: Liisa Ihmemaassa -syndrooma, Coxsackievirukset, Epstein-Barr, Influenssavirukset, SARS-CoV-2, Varicella-Zoster, Zika

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check –ohjelmalla.

# ALKUSANAT

Tämä luonnontieteiden kandidaatin tutkielma on tehty Tampereen lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunnassa (MET) osana Bioteknologian ja biolääketieteen tekniikan opintoja. Rakenne ja asettelu noudattavat MET:n virallisia ohjeita.

Haluaisin kiittää ohjaajaani Niila Jouppilaa tähän varsin mielenkiintoiseen aiheeseen perehtymisen mahdollistamisesta sekä ohjauksesta kirjoitusprosessin aikana. Lisäksi haluaisin kiittää muita tämän matkan varrella kanssani työskennelleitä rohkaisevista sanoista sekä ajatuksia keventävistä tauoista, jotka tulivat todella tarpeeseen.

Tähän loppuun haluaisin vielä mainita erityiskiitokset koko perheelleni, varsinkin sulhaselleni Harri Haloselle loputtomasta kannustuksesta sekä avusta kirjoitusvirheiden metsästämisessä. Ilman teidän tukeanne ei tämän tutkielman kirjoittaminen tai edes bioteknologian alalle pääseminen olisi ollut mahdollista. Kiitos uskostanne minuun silloin, kun en sitä itse enää löytänyt.

Tampere, 17.5.2024

Miia Siljavaara

# SISÄLLYSLUETTELO

JOHDANTO .....	5
LIISA IHMEMAASSA -SYNDROOMA.....	7
EPÄILLYT VIRUSPERÄISET TAUDINAIHEUTTAJAT .....	11
1.1 Epstein-Barr .....	12
1.2 Influenssa.....	13
1.3 Varicella-Zoster.....	15
1.4 SARS-CoV-2.....	17
1.5 Coxsackievirukset.....	18
1.6 Zika .....	20
YHTEENVETO JA POHDINTAA .....	21
LÄHTEET .....	24

## LISTA SYMBOLEISTA JA LYHENTEISTÄ

CV	Coxsackievirus
CVB	Coxsackieviruksen tyyppi B
CVB1	Coxsackievirus B:n serotyyppi 1
CMV	Cytomegalovirus
EBV	Epstein-Barr virus
EEG	aivosähkökäyrätutkimus
HSV	Herpes simplex virus
H1N1	Influenssa A viruksen alatyppi
LIS	Liisa Ihmemaassa -syndrooma
MRI	magneettikuvantaminen
TT	tietokonetomograafinen kuvantaminen
VZV	Varicella-Zoster virus
ZIKV	Zika virus
(+)-juosteinen RNA	lähetti-RNA
(-)-juosteinen RNA	RNA, joka käännettävä ennen translaatiota

# JOHDANTO

Virukset ovat solunsisäisiä, tautia aiheuttavia parasittejä, joiden koko vaihtelee 20-750 nanometrin välillä. Ollessaan isäntäsolun ulkopuolella ne suojaavat perimäaineksensa, yleensä symmetrisen, viruskapsidin tai partikkelin sisään. Kuori voi viruksesta riippuen koostua pelkästä proteiinista tai myös lipidivaipasta. Niiden genomi muodostuu joko DNA:sta tai RNA:sta. Viruksesta riippuen ne voivat sisältää myös erilaisia entsyymejä tai apuproteiineja. (Pellett, Mitra, ja Holland 2014)

Itsenäinen lisääntyminen ei ole viruksille mahdollista. Niiden monistuminen vaatii isäntäsolun onnistuneen infektoinnin. Tällöin virus on päässyt kasvullensa sopivan solun sisälle, minkä jälkeen se valjastaa sen tuottamaan omia osiaan joko säästään tai tuhoten isäntäsolun. Kun infektoitu solu on tuottanut viruksen tarvitsemat osat, kasataan ne jälleen kokonaiseksi virukseksi. Valmista, solun ulkopuolista virusta kutsutaan virioniksi. Sen tehtävä on siirtää genomi jälleen uuden isäntäsolun luo. Vaipallisissa viruksissa, virioni eroaa usein myös hieman alkuperäisestä versiostaan, sillä ne kykenevät fuusiomaan isäntäsolun solukalvon lipidejä ja lipoproteiineja itseensä poistuessaan solusta. Tämä mahdollistaa virusten nopean muuntautumisen, jolloin niiden on helpompi päästä uuden sopivan isäntäsolun sisälle. Lisäksi ne selviävät näin paremmin niitä vastaan kehitetyistä lääkkeistä ja rokotteista. (Pellett, Mitra, ja Holland 2014)

Viruksia ei luokitella eläviksi olioiksi, sillä niiltä puuttuu itsenäisen lisääntymistavan lisäksi aineenvaihdunta sekä muille eläville olioille ominaiset solurakenteet. Niiden jaottelussa käytetäänkin usein Baltimoren luokittelua, jonka mukaan viruksia on seitsemää erilaista tyyppiä. Tyypitys perustuu viruksen genomien nukleiinihappoon, sen juosteiden määrään ja polaarisuuteen sekä genomien kopioinnin eri vaiheiden eroavaisuuksiin. Virukset myös toimivat hieman eri tavoin isäntäsolun sisällä saadakseen itsensä monistettua riippuen niiden perimäaineksestä. (Pellett, Mitra, ja Holland 2014)

Liisa Ihmemaassa -syndrooma (LIS) määritettiin syndroomaksi ensimmäisen kerran psykiatrin John Toddin artikkelissa vuonna 1955. Perehdyttyään kirjallisuuteen sekä haastateltuaan syndroomasta kärsiviä potilaita, hän kuvaili taudinkuvan sisältävän näön vääristymiä esineiden, muiden yksilöiden, kyseisen henkilön oman kehon tai tietyn raajan koosta, etäisyydestä ja paikasta, tunteita leijumisesta sekä sekaantuneita käsityksiä ajankulusta. Tuolloin syndrooman kokonainen tai osittainen ilmentyminen yhdistettiin yleisimmin migreeniin tai epilepsiaan. (Todd 1955) Viimeaikaisemmissa julkaisuissa kuitenkin kasvavassa määrin syndrooman ilmentymiseen, erityisesti lapsilla, on liitetty myös erilaisia virusinfektioita. Näistä yleisimmäksi on todettu Epstein-Barrin viruksen (EBV) infektiot. (Blom 2016, Mastria ym. 2016, Perez-Garcia 2021)

Tässä kandidaatin tutkielmassa keskitytään tarkastelemaan virusinfektioita, joiden epäillään olevan osatekijänä syndrooman oireiden ilmenemiseen. Näitä ovat EBV:n lisäksi, Influenssan, Varicella-Zosterin (VZV), SARS-CoV-2:n, Cocksackievirus B:n (CVB) ja Zikan (ZIKV) aiheuttamat infektiot. Vaikka näiden virusten genomit ja infektointitavat eroavat osittain toisistaan, on kaikilla todettu kuitenkin olevan vaikutuksia keskushermostoon. Tämä mahdollistaa myös sen, että niillä on yhteys näköhäiriöitä aiheuttavaan syndroomaan. On kuitenkin todennäköistä, että myös muut keskushermostoa infektoivat patogeenit voivat altistaa tälle syndroomalle, mutta niitä kaikkia ei olla vielä onnistuttu havaitsemaan taudin yhteydessä. (Abdullahi, Sarmast, ja Singh 2020)

Infektion liittäminen LIS:an on varsin haastavaa, sillä syndrooman oireet voivat ilmentyä ennen akuuttia infektiota, sen aikana, jälkeen tai infektion uudelleenaktiivituessa (Perez-Garcia 2021). Vaikka diagnostiikka on kehittynyt huimaa vauhtia, on virusten tunnistamisessa edelleen haasteita esimerkiksi vasta-aineiden ristiin reagoimisen vuoksi (Zimmerman, Wrammert, ja Suthar 2020). Lisäksi haasteena on oireiden aiheuttajan alkuperän selvittäminen, sillä monissa tapauksissa nuorella lapsella todetun virusperäisen LIS:n lisäksi on samalla potilaalla voitu todeta myöhemmässä vaiheessa myös migreeni. Tällöin on vaikea varmistaa, onko syndrooman alkuperänä ollut migreeni, virusinfektio vai näiden molempien yhteisvaikutus (Mastria ym. 2016). Hypätkäämme siis rohkeasti kaninkoloon selvittämään sen salaisuuksia.

# LIISA IHMEMAASSA -SYNDROOMA

Liisa Ihmemaassa -syndrooma (LIS) on saanut nimensä Lewis Carrollin, oikealta nimeltään Charles Lutwidge Dodgson, vuoden 1865 lastensadun Liisan seikkailut Ihmemaassa mukaan. Syndrooman oireet ovat hyvin lähellä tarinan päähenkilön kokemia painajais- ja unenomaisia tuntemuksia. Carroll on kyennyt kuvaamaan Liisan kokemukset niin samankaltaisesti syndrooman oireiden kanssa, että on pohdittu, olisiko kirjoittaja itsekin kärsinyt siitä. Tarkempaa määrittystä, oliko kirjailijan inspiraation lähteenä aurallinen migreeni, hallusinogeeniset sienet vai virusinfektion indusoima LIS, ei ole pystytty todentamaan. (Blom 2016)

Virallisesti syndrooma on määritetty ensimmäisen kerran psykiatri John Toddin toimesta vuonna 1955. Todd ei kuitenkaan ollut ainoa, joka oli havainnut LIS:sta kärsivien potilaiden oireiden samankaltaisuuden Carrollin satukirjan tapahtumien kanssa. Vaikka jo aiemmassa kirjallisuudessa nähdään viitteitä lastensadun ja oireiden välillä, ei niissä vielä käytetä varsinaista syndroomanimitystä. (Todd 1955) LIS:a kutsutaan toisinaan myös määrittäjänsä mukaan Toddin syndroomaksi. Tietyissä tapauksissa nimeksi on ehdotettu myös Liisan seikkailut peilimaailmassa -syndroomaa. Kuitenkin yleisimpänä nimityksenä on säilynyt Toddin ehdottama LIS. (Biggi ym. 2023)

Todd paikansi tutkimuksissaan oireiden lähtökohdaksi parietaalilohkon. Kattavamman aivosähkökäyrätutkimuksen (EEG), tietokonetomografisen- (TT) ja magneettikuvantamisen (MRI) avulla on LIS:n oireiden kehittymisen avainalueeksi tarkentunut temporo-parietaalisen lohkon carrefourn alue. Se kattaa aivojen temporaalilohkon, parietaalilohkon sekä temporo-parietaaliliitoksen välimaaston. Tällä alueella integroituvat visuaalisen ja somatosensorisen informaation luomat käsitykset henkilön omasta sisäisestä ja ulkoisesta olemuksesta. Laajempia kuvantamistapoja on käytetty pääsääntöisesti vain migreeniin tai epilepsiaan liitetyissä LIS:n tapauksissa. Virusinfektioihin liittyen tätä on tehty harvemmin. Syndroomalle ominaisten näköhäiriöiden ilmentyessä tartunnalle tyypillisten oireiden yhteydessä voidaan potilaalle tehdä veren vasta-ainetestit tai lumbaalipunktio infektion aiheuttajan tunnistamiseksi. Muutamissa tapauksissa onkin onnistuttu tutkimaan virusten aiheuttamaa aivokuorten välistä epätasapainoa LIS:n yhteydessä. Kuitenkin ymmärrys infektioiden aikaisista patofysiologisista mekanismeista on liian vähäistä todenmukaisten johtopäätösten esittämiseksi. (Mastria ym. 2016)

Toddin mukaan oireisiin kuuluu kokemuksia joko potilaan koko kehon tai tiettyjen raajojen kutistumisesta eli mikrosomatognosiasta tai kasvamisesta eli makrosomatognosiasta, kuten satukirjan Liisalle tapahtuu kuvassa 1. Myös erilaiset ympäristön visuaaliset vääristymät ovat osa oireita. Tällöin potilas voi nähdä ympärillä olevien esineiden tai muiden yksilöiden kasvavan,



makropsia, tai pienenevän, mikropsia. Jos potilas havaitsee esineiden olevan epätavallisen lähellä, on kyseessä pelopsia, ja kun puolestaan liian kaukana, on kyseessä teleopsia. Potilaan olo voi tuntua epärealistiselta (derealisaatio ja depersonalisaatio), hän voi kokea jakautuvansa keskeltä kahtia, (somatopsyykkinen dualismi) tai leijuvansa. Lisäksi potilaan ajantaju voi vääristyä. (Todd 1955, Blom 2016, Mastria ym. 2016)



**Kuva 1.** *Liisa kokee kasvavansa liian suureksi mahtuakseen taloon. John Tennielin kuvitus. (Carroll 1865)*

Kun syndroomasta kärsivien potilaiden määrä on kasvanut, ovat heidän oireiden kuvaukset monipuolistuneet ja laajentuneet Toddin alkuperäisestä määritelmästä. LIS:n oirekuvaan sopivilla potilailla on raportoitu myös kokemuksia esimerkiksi kuulohäiriöistä sekä häiriintyneestä värinäöstä, jossa koko näkökenttä tai vain tietyt osa-alueet muuttuvat erikoisen väriseksi. Lisäksi heillä on kokemuksia näkökentän muuttumisesta kaksikulotteiseksi tai mosaiikkimaiseksi. Kuitenkin edelleen kaikista yleisimpiä raportoituja oireita ovat mikropsia ja makropsia. Keskimääräisesti oireiden on todettu kestävän yhtäjaksoisesti vain noin 5-30 minuuttia, mutta ne voivat toistua useita kertoja päivässä tai jatkua pahimmillaan vuosien ajan. (Blom 2016, Perez-Garcia 2021)

Lähes kaikissa LIS:n tapauksissa potilaalla säilyy oma ymmärrys näistä vääristymistä ja niiden eriskummallisuudesta. Tämä erottaa LIS:n useista hallusinaatioita tai psykoosia eli potilaan todellisuudentajun häiriöitä aiheuttavista syndroomista. Ero esimerkiksi LIS:n kaltaisiin Charles Bonnetin-, Cotardin tai Koron syndroomiin on hyvin pieni, ja ne voivat sekoittua helposti toisiinsa diagnosoinnin yhteydessä. Jotta ymmärrys näistä vähän raportoiduista syndroomista syventyisi, on erot niiden välillä pidettävä selkeänä. (Montastruc ym. 2012)

Vaikka suurin osa LIS:n oireista ovat yleensä harmittomia eivätkä vaadi lääkinnällistä hoitoa, ei niitä kannata suinkaan ohittaa vain olkien kohautuksella. Vuorotteleva kasvaminen ja kutistuminen saavat satukirjassakin Liisan niin suureen ahdinkoon, että hän sai itkullaan aikaan kyynelmeren.

Vaikka Carrollin todennäköisimpänä tavoitteena hullunkurisia tapahtumia sisältävän kirjan kirjoittamisessa voidaan pitää halua huvittaa pitkälti lapsista koostuvaa lukijakuntaansa, on myös mahdollista, että hän etsi tapaa purkaa omia tuntemuksiaan ahdistavista kokemuksistaan. LIS:n oireet voivat aiheuttaa suurta epämukavuutta, huolta, paniikkia ja ahdistusta niistä kärsivälle sekä heidän läheisilleen. LIS:n oireet voivat lisäksi merkittävästi haitata potilaan jokapäiväistä toimintaa aiheuttaessaan vakavia näköhäiriöitä, joka voi johtaa raajojen kontrollin menetyksen ja näin altistaa myös tapaturmille ja onnettomuuksille. Tämä on kuitenkin hyvin harvinaista. (Bittmann ym. 2022) Lisäksi syndrooma on todettu hyvin vaarallisen aivokasvaimen yhteydessä. Vaikka yhteyttä ei vielä täysin ymmärretä, on se otettava vakavasti huomioon. (Naarden ym. 2019)

Vuoteen 2019 mennessä on raportoitu vain noin 180 LIS:n tapausta, joiden vuoksi on hakeuduttu sairaalahoitoon. Haasteen taudin diagnosoimiseen tuo se, että lapset, joilla LIS on yleisimmin diagnosoitu, eivät aina osaa kommunikoida oireistaan, tai ne liitetään esimerkiksi kovaan kuumeeseen. (Naarden ym. 2019) LIS:n huonoon tuntemukseen sekä vähäiseen diagnosointiin liittyy mahdollisesti myös se, että syndroomalle ei ole luotu yksiselitteisiä diagnostiikan kriteerejä. Lanska ja Lanska jaottelivat tutkimuksessaan potilaat, joilla oli jonkinasteisia vääristyneitä oman kehon havainto-oireita, LIS:n tyyppiin A. Tapaukset, joissa näköharha koski ympäristöä tai siinä olevia ihmisiä tai esineitä, luokiteltiin tyyppiin B, kun taas potilaita, joilla samanaikaisesti esiintyi molempia oireita, määritettiin tyyppiin C. (Lanska ja Lanska 2013) Oireet ja niiden mukainen jaottelu on esitetty kattavammin Taulukossa 1. Tämä kategorisointi tarjoaa yhden mahdollisen luokittelutavan, mutta se ei ole kuitenkaan vielä yleistynyt käytännössä.

Taulukko 1. *Erialaisten oireiden perusteella luokitellut LIS:n tyypit. (Mastria ym. 2016)*

Tyypit	Pääoireet	Lisäoireet
A	Kaavattomuus: osittainen tai kokonainen makrosomatognosia tai mikrosomatognosia, harhainen käsitys tilasta, minkä jokin ruumiinosa vie eli paraskematia	
B	Mikro- ja makropsia ja/tai tele- ja pelopsia. Kun mikropsia ja teleopsia kohdentuvat yhtäaikaaisesti samaan kohteeseen, on kyseessä porropsia. Lilliputianismi, kun ihmiset kutistuvat esineiden sijasta.	Derealisaatio, depersonalisaatio, somatopsyykkinen dualismi, hämartynt ajantaju
C	Tyyppien A ja B oireiden yhtäaikainen yhdistelmä	

Lanska ja Lanska valikoivat tutkimuksessaan 81 LIS:sta raportoitua tapausta. Jaottelun tuloksia on esitetty Taulukossa 2. Siitä nähdään, että useimmat LIS:n tapaukset olivat tyyppiä B eli niissä ilmeni visuaalisia vääristymiä ilman potilaan oman ruumiin koon, muodon tai sijainnin vääristymiä. Tämä ei ole enää täysin yhdenmukainen Toddin alkuperäisen määritelmän kanssa. Siksi ennen LIS:n kriteerien tarkentamista olisi hyvä tehdä laajamittaisia tutkimuksia syndroomasta, sen oireista sekä aiheuttajista. Taulukosta 2 nähdään, että tyyppin B oireista kärsivät olivat myös yleensä nuorempia kuin tyyppien A tai C oireista kärsivät. Tällöin potilaan iän huomioiminen jatkotutkimuksia tehdessä voisi tuoda huomionarvoista lisätietoa syndroomasta. (Lanska ja Lanska 2013)

Taulukko 2. *Erialaisten oireiden esiintyvyys ja potilaiden ikäjakauma. (Lanska ja Lanska 2013)*

Tyyppi	Esiintyvyys (n = 81)	Potilaiden iän mediaani
A	9%	24
B	75%	7,5
C	16%	20

Pitkäaikaisia tutkimuksia ei ole juurikaan tehty LIS:n yhteydessä. Vain Weidenfeld ja Borusiak ovat julkaisseet tutkimuksen, jossa vuosina 2003-2008 12 lapsella todettiin LIS. Näistä yhdeksän lapsen kanssa onnistuttiin tekemään keskimäärin 4,6 vuoden seurantajakso, jonka aikana kahdella lapsella ilmeni uusiutuvia LIS:n oireita. Toisella potilaalla oireet palasivat vuoden ja toisella kolmen vuoden jälkeen. Yhden lapsen, jonka oireet eivät uusiutuneet, isällä oli myös vastaavia kokemuksia omassa lapsuudessaan. Kuitenkaan laajempaa näyttöä LIS:n periytymisestä ei ole. Tutkimuksen lapset olivat iältään 6-11 vuotiaita. Weidenfeld ja Borusiak kyseenalaistavat invasiivisten tutkimusten, kuten TT:n ja MRI:n, tekemisen pienille lapsille ja suosittelevat vain EEG:n ja vasta-aineiden tarkistamista. He perustavat johtopäätöksensä LIS:n oireiden nopeaan päättymiseen ja vaarattomuuteen. Heidän mukaansa ei ole siis syytä epäillä, että LIS aiheuttaisi pitkäaikaisia häiriöitä potilaalle. (Weidenfeld ja Borusiak 2011)

Hoitomuodon kehittämistä LIS:n parantamiseksi ei nähdä usein tarpeellisenä. Virusperäisessä LIS:ssa hoidoksi riittää usein oireiden helpottaminen taudin talttumiseen asti. Kuitenkin uusiutuviin oireisiin on todettu olevan vaikutusta toistuvalla transkraniaalisella magneettistimulaatiolla. Blomin artikkelissa kerrottiin 36-vuotiaasta naisesta, jolla oli todettu LIS:n lisäksi lääkeneiden ja alkoholin väärinkäyttöä sekä useita mielenterveysongelmia, kuten verbaalis-auditorisia hallusinaatioita. Hänen hallusinaatioitaan ja LIS:n oireita kuitenkin pystyttiin helpottamaan kyseisellä hoidolla. Se ei ollut kuitenkaan pysyvä ja oireet palautuivat kahdeksan kuukauden jälkeen. Tutkimuksessa tätä pidettiin kuitenkin varsin potentiaalisena vaihtoehtona, jos LIS:n oireet alkaisivat laskea

merkittävästi potilaan elämänlaatua. (Blom ym. 2011) Seuraavassa kappaleessa perehdytään tarkemmin LIS:n virusperäisiin taudinaiheuttajiin.

## EPÄILLYT VIRUSPERÄISET TAUDINAIHEUTTAJAT

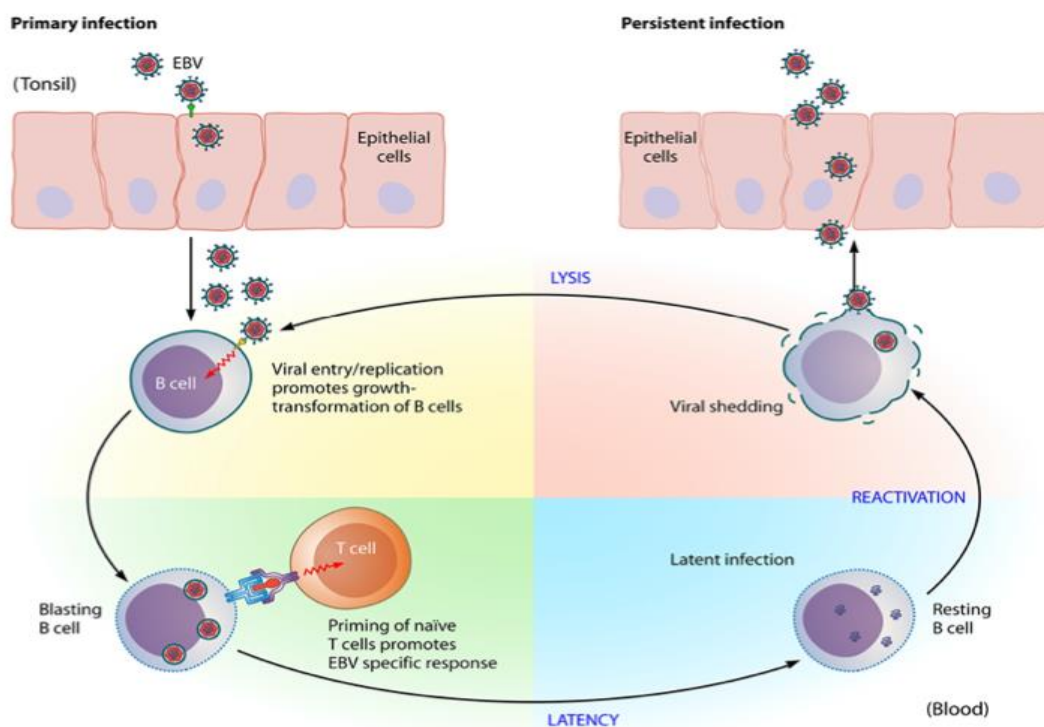
"Hassumpaa, yhä vain hassumpaa!" huudahti Liisa. "Nyt minä venyn ylöspäin, enpä ole eläissäni nähnyt pitempää kaukoputkea. Hyvästi jalat!" (Carroll 1865). Tämä Anni Swanin vuonna 1906 suomentama lainaus on Carrollin satukirjan kohtauksesta, jossa Liisa kasvaa yllättäen syötyään palan kakkua. Tätä järjenvastaista tilannetta on havainnollistettu myös kuvassa 2. Yksiselitteisten johtopäätösten tekeminen LIS:n laukaisevista tekijöistä on todellisessa elämässä varsin haastavaa tapauksista julkaistujen raporttien vähäisyyden vuoksi. Raporteissa on osittain myös kyseenalaisia johtopäätöksiä, ovatko oireet todella virusperäisiä vai esimerkiksi migreenistä johtuvia. Yhä kasvavassa määrin pystytään kuitenkin yhdistämään erilaiset keskushermostoon vaikuttavat virusinfektiot LIS:n oireisiin. (Blom 2016)



**Kuva 2.** Liisa kasvaa syötyään palan kakkua Ihmemaassa. John Tennielin kuvitus. (Carroll 1865)

## 1.1 Epstein-Barr

Epstein-Barrina (EBV) tunnettu ihmisen herpesvirus-4 koostuu kaksijuosteisesta, lineaarisesta DNA:sta, joka sisältää noin 100 geeniä. Se on yksi kahdeksasta tunnetusta ihmisen herpesviruksesta. EBV:n koko vaihtelee 120-180 nanometrin välillä. Se löydettiin vuonna 1964 ja neljä vuotta myöhemmin se liitettiin EBV:n yleisimpään kliiniseen ilmentymään eli mononukleoosiin. EBV:t jakautuvat kahteen eri tyyppiin, EBV-1:een ja EBV-2:een, jotka infektoivat yleisimmin ihmisen B- tai epiteelisoluja aiheuttaessaan tartunnan. Infektion seurauksena virus kykenee liikkumaan B-solujen mukana aivoihin ja aiheuttaa erilaisia neurologisia oireita kuten aivokalvontulehdusta. Se voi saada myös aikaan monia eri oireita syövästä Parkinsonin tautiin tai olla kokonaan oireeton. Tauti voi myös pysyä piilevänä ja uudelleenaktivoitua B-soluissa. Kuvassa 3 on esitetty EBV:n infektion eri vaiheita primääri-infektiosta pysyvään infektiin. EBV:n tartunnan voi saada minkä ikäisenä tahansa, mutta useimmiten se sairastetaan alle 10-vuotiaana. Koska tauti on usein joko oireeton tai sitä ei diagnosoida, EBV:n sairastaneiden todellista määrää on haastavaa arvioida. Hoitomuotona on usein kuumetta alentavat lääkkeet, huolellinen nesteytys ja lepo. (Odumade, Hogquist, ja Balfour 2011)



**Kuva 3.** EBV:n infektion vaiheita. (Odumade, Hogquist, ja Balfour 2011)

EBV on tähän mennessä yleisimmin diagnosoitu virusinfektio LIS:n yhteydessä. Vuoteen 2016 mennessä oli raportoitu 26 tapausta, joista vain 2 oli yli 18-vuotiaita ja muut tätä nuorempia. (Blom

2016) Kaikkia tapauksia ei ole esitetty erikseen tässä tutkielmassa, jotta vältytään liialliselta toistolta sekä jo valmiiksi suuren lähdemäärän ylitsevuotavalta paisumiselta. Sen sijaa on tässä tutkielmassa esitetty vain muutama tapaus tarkemmin.

Yhteys LIS:n ja EBV:n välillä raportoitiin Coppermanin artikkelissa ensimmäisen kerran vuonna 1977. Hän kuvaili kolmea potilasta, joista yksi oli 9-vuotias poika ja kaksi muuta murrosikäisiä tyttöjä. Kaikilla heillä oli klassisia mononukleosin oireita. Sairastumisen jälkeen potilailla seurasivat LIS:n B tyyppin oireet, joissa lähellä olevien esineiden koko, muoto ja etäisyys vaihtelivat. LIS:n oireiden kesto vaihteli muutamasta viikosta jopa seitsemään kuukauteen. Yksittäisen kohtauksen yleisin kesto on kuitenkin vain muutamia minuutteja. (Copperman 1977)

Vuonna 1992 raportoitiin myös tapauksesta, jossa 7-vuotias tyttö tuotiin sairaalaan, koska hän näki esineet liian pieninä ja erivärisinä kuin normaalisti. Hän sanoi muun muassa näkevänsä äitinsä pään vihreänä ja kutistuneena. Potilaan oireet sisälsivät Toddin alkuperäisestä määritelmästä poiketen mikropsian lisäksi väriääritymiä. Tyyppin B näköhäiriöt kestivät vain muutaman minuutin kerrallaan. Hänen terveystuloksensa olivat normaalit lukuun ottamatta positiivista EBV:n vasta-ainetestin tulosta. Hänellä ei ollut todettu migreeniä, epilepsiaa tai lääkaineille altistumista. Oireet katosivat 5 kuukauden aikana. (Cinbis ja Aysun 1992)

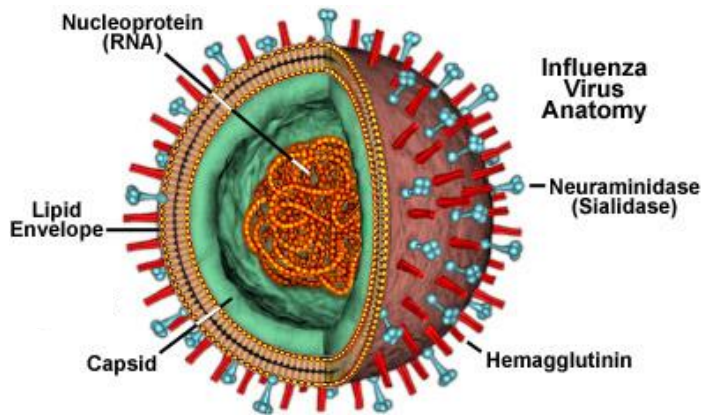
Muiden potilaiden nuoresta iästä poiketen on vuonna 1983 raportoitu tapaus, jossa 32-vuotias mies hakeutui sairaalahoitoon LIS:n B tyyppin oireiden vuoksi. Hän näki muun muassa ovenkahvan sijaitsevan eri paikassa kuin todellisuudessa. Hänet todettiin muuten terveeksi, paitsi hänellä diagnosoitiin elokuussa mononukleosi. Infektion laantuessa myös LIS:n oireet hävisivät. Mononukleosi sairastetaan perinteisesti jo nuorella iällä, mutta se on mahdollista sairastaa myös aikuisena. Tapauksessa haluttiin korostaa infektioiden testaamisen tärkeyttä ennen potilaan toteamista psykiatriseksi tapaukseksi. (Sanguineti ym. 1983)

Vaikka EBV onkin useimmin liitetty syndroomaan, diagnosoidaan se silti äärimmäisen harvoin. Diagnosoinnissa onkin tärkeää huomioida, että LIS:n oireita voi ilmaantua primaari-infektion aikana, sen jälkeen tai viruksen uudelleenaktivoituessa. Varsinkin, jos LIS:n oireet ilmenevät ennen EBV:n toteamista, on näitä kahta melko haastavaa yhdistää toisiinsa. EBV:n vaikutukset keskushermostoon voivat olla syynä sen aiheuttamiin LIS:n oireisiin. (Perez-Garcia 2021)

## 1.2 Influenssa

Influenssavirusten genomi muodostuu (-)juosteisesta RNA:sta. Ne kuuluvat *Orthomyxovirusten* perheeseen. Ihmiselle tautia aiheuttavat variantit jakautuvat kolmeen eri tyyppiin, A, B ja C. Näiden alaluokat luokitellaan niiden pintaproteiinien Hemagglutiinin (H) ja Neuraminidaasin (N) mukaan. Pelkästään Influenssa A:lla on jopa 18 eri varianttia H-antigeenistä ja 11 N-antigeenistä. Kuitenkin

vain osa näistä infektoivat ihmisiä. Kuvassa 4 on esitetty Influenssa viruksen rakennetta, jossa on nähtävillä H- ja N-antigeenit. (Webster ja Govorkova 2015)



**Kuva 4.** Influenssaviruksen rakennekuva. "Molecular Expressions Cell Biology: The Influenza (Flu) Virus". <https://micro.magnet.fsu.edu/cells/viruses/influenzavirus.html> (6. toukokuuta 2024).

Influenssaviruksen RNA-polymeraasilta puuttuu oikolukumekanismi, mikä edesauttaa niiden nopeaa mutatoitumista. Ripeän muuntautumiskykynsä vuoksi ne voivat aiheuttaa hyvinkin nopeasti laajoja pandemioita ja siirtyä mutaatioiden myötä eläimistä ihmisiin. Kuitenkin vain kolme Influenssa A:n variaatiota on aiheuttanut tähän mennessä laajoja pandemioita. Näitä ovat H1N1, H2N2 sekä H3N2. Ensimmäinen H1N1 pandemia raportoitiin vuonna 1918. Oleellinen osa vuosittaisten Influenssa-aaltojen taltuttamista ovat rokotteet, joita suositellaan otettavaksi vuosittain, mutta hyvä hygienia on perinteisin keino välttää tartuntaa. Hoitomuotona ovat useimmin oireenmukaiset toimenpiteet. Influenssa A aiheuttaa ihmisillä usein lieviä hengitystieoireita, mutta joillakin varianteilla on raportoitu olevan myös neurologisia vaikutuksia. (Webster ja Govorkova 2015)

LIS:lla on todettu olevan yhteys sekä Influenssa A:n ja B:n kanssa. Neljässä tapauksessa LIS on liitetty influenssa A:han, joista kahdessa on ollut kyseessä H1N1 infektiio. Nämä molemmat raportoitiin vuonna 2011. H1N1:n sairastaneet potilaat olivat iältään 5- ja 11-vuotiaita tyttöjä. Vuoden 2012 tapauksessa 10-vuotiaalla työllä vahvistettiin Influenssa A:n infektiio, mutta tarkempaa tietoa variantista ei oltu mainittu. Toinen A-tyypin Influenssa on liitetty LIS:an vuonna 2020 5-vuotiaalla pojalla. Näistä tapauksista poiketen todettiin vuonna 2020 Influenssa B:n infektiio 7-vuotiaalla pojalla. (Kubota ym. 2020)

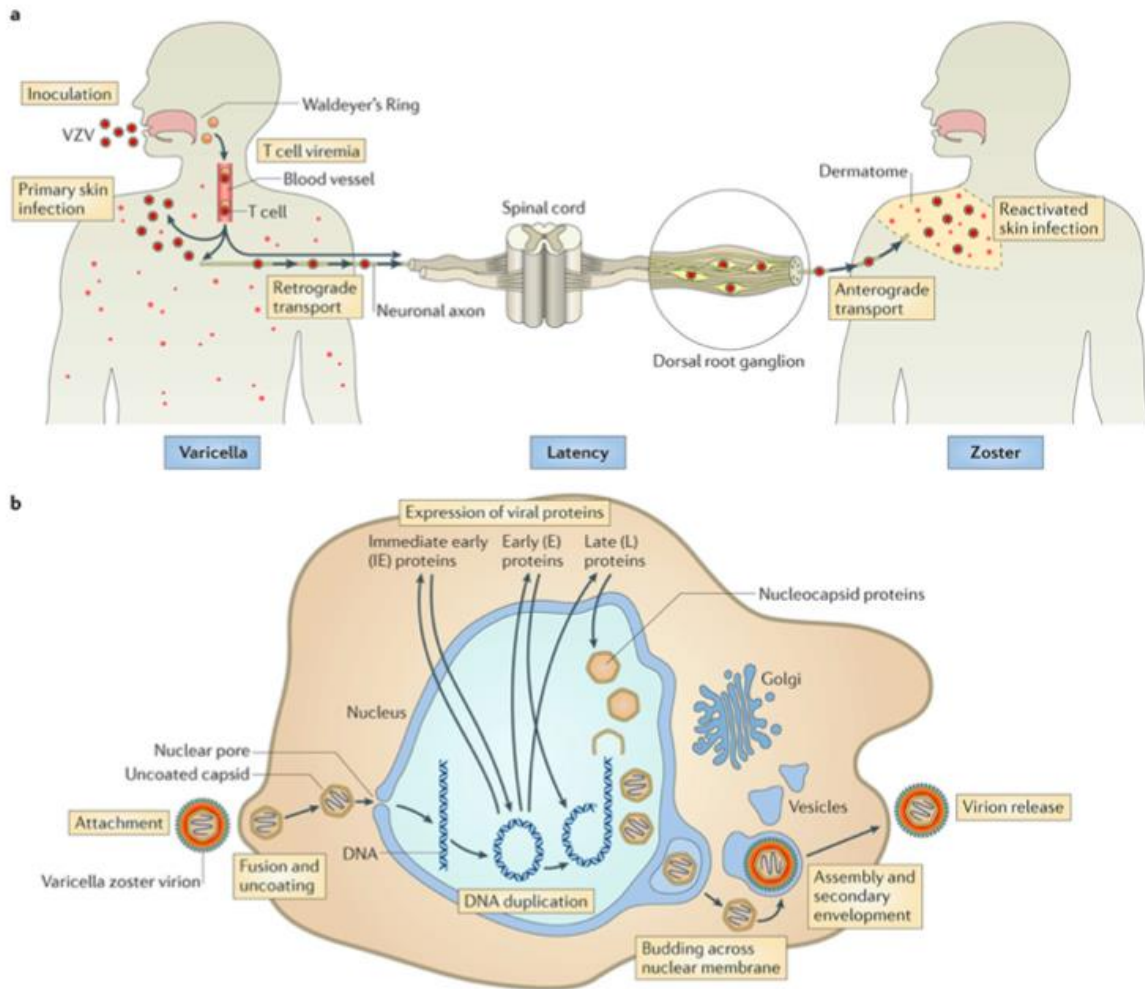
Kovan kuumeen ja muiden flunssan oireiden hävittyä kaikki potilaat kokivat LIS:n tyyppin B oireita. Potilaiden terveyshistorioiden perusteella jokainen oli perusterve eikä heillä ollut historiaa päänsäryistä, migreenistä, epilepsiasta tai muista infektiioista. Kaikissa tapauksissa infektiio

todettiin vasta-ainetestillä. Viive flunssan loppumisesta ja LIS:n oireiden ilmenemisestä vaihteli 1-12 päivän välillä. Kaikilla kuitenkin LIS:n oireet laantuivat itsekseen viimeistään kahdeksan kuukauden kuluttua niiden alkamisesta. Vaikka Influenssa A:n ja LIS:n välisestä yhteydestä onkin raportoitu eniten, LIS:n oireiden esiintymisen mahdollisuus olisi hyvä tiedostaa myös muiden varianttien yhteydessä. (Kubota ym. 2020)

### 1.3 Varicella-Zoster

Varicella-Zoster (VZV) on *Varicellavirusten* sukuun kuuluva ihmisen *Alfaherpesvirus*. Ne ovat kooltaan noin 80-120 nanometriä. Sen genomi on kaksijuosteista, lineaarista DNA:ta. VZV:n infektio aiheuttaa tyypillisimmin vesirokkoa ja uudelleenaktivaation kautta mahdollisesti myös vyöruusua. Siitä on löydetty viittä eri tyyppiä. Niiden tutkiminen on kuitenkin ollut melko haastavaa, sillä VZV ei infektoi juurikaan muita kuin ihmisen soluja. Ksenograffeilla eli toisen lajin kudossiirteellä on kuitenkin saatu onnistuneesti siirrettyä ihmisen soluja hiirelle, jolloin VZV:ta on pystytty tutkimaan eläinmalleissa. Ne hyödyntävät T-soluja levitessään ihmisen kehossa. T-solujen avulla VZV kykenee kulkeutumaan hermosoluihin ja voi näin aiheuttaa myös neurologisia oireita. Erityisesti Zosterin on todettu aiheuttavan voimakkaammin aivokalvontulehdusta. Zosterin infektio aktivoituu vasta viivästyneesti gangliasoluihin pääsemisen jälkeen. VZV:n uudelleenaktivoitumisen mekanismeja ei kuitenkaan tunneta kunnolla. (Zerboni ym. 2014) Kuvassa 5 on tarkemmin kuvattu VZV:n muuntumista elimistössä.





**Kuva 5.** VZV:n kulkeutuminen elimistössä ja uudelleenaktivoituminen. (Zerboni ym. 2014)

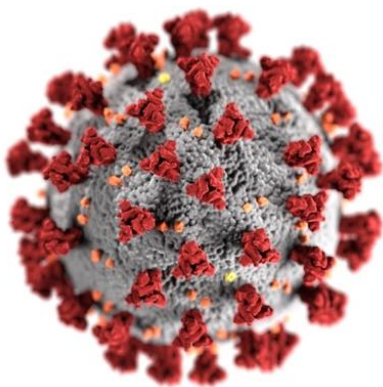
VZV on todettu vain harvoin LIS:n tapauksissa. Vuoteen 2016 mennessä on raportoitu kolme tapusta (Blom 2016). Ensimmäinen havainto on raportoitu vuonna 1992. Artikkelissa esitettiin useampia tapauksia vuosilta 1987-1990. Vain yhdessä näistä tapauksista LIS:n oireet oli liitetty kolme päivää aiemmin sairastettuun vesirokkoon. Potilas oli raportoitu yhdeksän muun tapauksen kanssa. Artikkelissa mainitaan potilaiden olevan 3-10 -vuotiaita. Kaikkien potilaiden mainitaan kokeneen aistihäiriöitä sekä omasta kehosta että ympäristöstään. Kuvauksen perusteella ei voida varmasti todeta, oliko vesirokosta kärsineen potilaan oireet nimenomaa LIS:n tyyppin C mukaisia vai oliko toisilla potilaista ollut tyyppin A ja toisilla tyyppin B oireita. (Ho ym. 1992)

Vuonna 1998 raportoitiin toinen tapaus, jossa 4-vuotialla tytöllä alkoi ilmetä LIS:n tyyppin B oireita kaksi viikkoa aiemmin sairastetun vesirokon jälkeen. Oireet kestivät vain muutaman minuutin kerrallaan, mutta niitä ilmeni useasti päivässä. Potilaan mukaan hänen vanhempansa kasvoivat ja kutistuivat sekä seinät tuntuivat lähestyvän uhkaavasti. Tytön muissa terveystarkastuksissa ei tullut ilmi mitään normaalista poikkeavaa. Hänellä ei ollut todettu epilepsiaa eikä migreeniä ja sekä

EBV:n että CVB:n vasta-ainetestit olivat negatiivisia. Tytön tädillä oli kuitenkin todettu migreeni. Oireet jatkuivat harvanevasti noin kolmen viikon ajan, minkä jälkeen ne poistuivat kokonaan. Tapauksessa on vaikea todeta varmaksi, oliko LIS:n oireiden syynä lopulta VZV vai migreeni, jota ei ollut potilaalle vielä diagnosoitu tytön nuoren iän vuoksi. Oireiden aikaan potilas oli vain neljävuotias. Tämän ikäisenä oireista keskusteleminen voi tuntua haastavalta, mutta niitä ei tulisi silti ohittaa lapsen mielikuvituksen verukkeella. (Soriani ym. 1998)

## 1.4 SARS-CoV-2

Korona tuli kaikille tutuksi vuoden 2019 lopussa, kun maailmalla alkoi ilmetä vaihtelevia merkkejä flunssankaltaista oireista hälyttäviin, akuutteihin hengitysvaikeusongelmiin. Koronaviruksia on useita erilaisia variantteja, joista yksi on SARS-CoV-2. Sen nimi tulee sanoista *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ja se kuuluu *Nidovirusten* sukuun ja *Koronavirusten* perheeseen. Koronavirukset ovat pyöreitä ja niiden pintaproteiinit ovat sylinterimäisiä, kärkeä kohti laajenevia piikkejä. Kuvassa 6 on esitetty koronaviruksen pinnan rakennetta. Sen genomi on (+)-juosteista RNA:ta. RNA-viruksista niillä on kaikista suurin ja laajin genomi. SARS-CoV-2:n infektiot leviävät nopeasti ja tartuttavat kaikenikäisiä ympäri maailman. Virusta vastaan aloitettiin tehokkaat hoitokeinot yhteistyössä kattavasti eri bioteknologian ja lääketieteen alojen ammattilaisten yhteistyönä. Tämän seurauksena viruksesta opittiin paljon sekä nopeasti ja sitä vastaan pystyttiin kehittämään rokotteita. Kuitenkin viruksen nopea mutatoituminen ja sen vielä tuntemattomat osat alueet vaativat paljon lisätutkimuksia. (Ravi, Saxena, ja Panda 2022)



**Kuva 6.** SARS-CoV-2:n rakennekuva. ”FinPandem-sovellus taistelee koronaviruksen leviämistä vastaan | FinPandem”. <https://www.sttinfo.fi/tiedote/69878753/finpandem-sovellus-taistelee-koronaviruksen-leviamista-vastaan-?publisherId=69817967> (17. toukokuuta 2024).

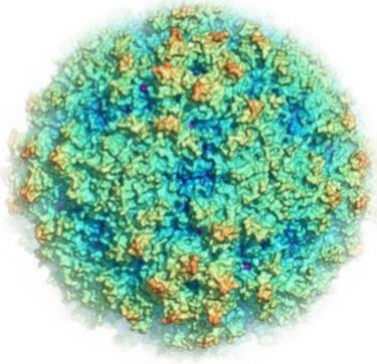
Vuonna 2022 todettiin 23-vuotiaalla miehellä positiivinen nenänielun SARS-CoV-2-testi. Potilas koki katsovansa maailmaa oven kurkistusaukon kautta. Sairaalahoidon aikana hän koki, että esineet ja huonekalut alkoivat kutistua ja kasvaa. Hän koki myös oman kehonsa normaalia pidemmäksi ja epämuodostuneeksi, kuin tiimalasiksi. Hänen muut terveystestinsä olivat normaaleita. Potilaalla oli myös pitkittynyttä päänsärkyä ja hänellä todettiin pitkittynyt epileptinen kohtaus, joka oli mahdollisesti myös osallisena LIS:n C tyyppin oireiden syntymisessä. Potilaan oireet katosivat ennen kolmen kuukauden jälkeistä tarkastusaikaa. Tässä tapauksessa ei voitu täysin osittaa, oliko LIS koronan vai epilepsian indusoima. SARS-CoV-2:n yhteyttä ei voida kuitenkaan myöskään poissulkea. (Biggi ym. 2023)

Toinen tapaus on raportoitu vuonna 2022, jolloin 5-vuotiaalla pojalla ilmeni LIS:n tyyppin C oireita. Potilas koki sekä esineiden telopsiaa että omien käsiensä ja jalkojensa venyvän epänormaalin kauas. Potilaalla ei ollut todettu migreeniä, epilepsiaa eikä muita terveydellisiä ongelmia kuin kaksi viikkoa aiemmin PCR-testillä varmistettu COVID-19 infektio. Potilaan oireet jatkuivat raportin julkaisemisen jälkeenkin, mutta pitkäaikaista seurantaa ei ollut suunnitteilla. Bittmann toteaa myös löytäneensä Facebook-sivustolta kasvavassa määrin vanhempia, jotka ovat huolissaan lastensa saatua LIS:an sopivia oireita COVID-19 infektion sairastamisen jälkeen. (Bittmann ym. 2022)

Koronapandemian seuraukset, erityisesti pitkäaikaisten oireiden suhteen, ovat vieläkin osittain epäselviä. Oireet ovat vaihdelleen laidasta laitaan hengenvaarallisten ja vaarattomien välillä. Yhteyttä LIS:n ja SARS-CoV-2:n eri varianttien välillä voisi olla hyvä selvittää ja tuoda laajemman yleisön tietoisuuteen nimenomaa ylimääräisen huolen rauhoittamiseksi ja parhaan toimintatavan selvittämiseksi.

## 1.5 Coxsackievirukset

Coxsackievirukset (CV) ovat vaipattomia (+)-juosteisia RNA viruksia, jotka kuuluvat *Picornavirusten* perheeseen ja *Enterovirusten* sukuun. Ne jaetaan kahteen lajiin A ja B, joista A jaetaan 23 tyyppiin ja B kuuteen tyyppiin. CV:t ovat muodoltaan ikosaedraalisia ja halkaisijaltaan noin 30 nanometriä. (Rhoades ym. 2011) Kuvassa 7 on mallinnettu CV:n rakennekuva viruksen pinnalta.



**Kuva 7.** CV:n rakennekuva. ”Coxsackie Virus Antigens - Creative Diagnostics”.  
<https://www.creative-diagnostics.com/tag-coxsackie-virus-antigens-67.htm> (17. toukokuuta 2024).

CV:ten nimitys on peräisin vanhasta luokittelutavasta, jolloin *Enterovirukset* jaoteltiin neljään luokkaan: Polio-, Coxsackie A-, Coxsackie B- ja Echovirusiin. Kun ymmärrys näistä viruksista lisääntyi, havaittiin niiden välillä merkittävää fylogeneettistä päällekkäisyyttä ja jaottelua on pyritty selkeyttämään niiden yhteneväisyyksien mukaan. Koska kaikki CV:t ovat neurotrofisia, on jokaisen todettu aiheuttavan aivokalvontulehdusta. Kuitenkin osa CV:sta on yhdistetty hyvin erilaisiin sairauksiin. Esimerkiksi vain osa Coxsackievirus B:n (CVB) serotyypeistä on liitetty sydänlihaskalvontulehdukseen. (Rhoades ym. 2011)

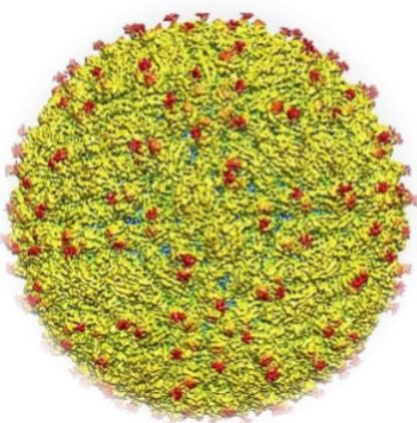
CV:t tarttuvat ihmisiin yleisimmin suun kautta, kun likaisilla käsillä kosketaan kasvoihin. CV:t infektoivatkin erityisesti pieniä lapsia ja nuoria, joiden hygieniasta huolehtiminen saattaa toisinaan unohtua. Nämä virukset ovat yleensä happostabiileja, jolloin niillä on taipumus selviytyä happamasta ympäristöstä. Tämä mahdollistaa niiden kulkeutumisen mahalaukun läpi ja tunkeutumisen ohutsuoleen. CV:t voivat hyödyntää solun tunkeutumisessa esimerkiksi Coxsackie- ja adenovirus reseptoria. Uusia rokotteita kehitetään jatkuvasti CV:ia vastaan, mutta mikään niistä ei ole vielä kliinisessä käytössä. Hoitomuotona onkin pääasiallisesti oireiden helpottaminen kuumetta alentavilla tulehduskipulääkkeillä, levolla sekä riittävällä nesteytyksellä. (Rhoades ym. 2011)

Ensimmäinen havaittu yhteys LIS:n ja CVB1:n on julkaistu vuonna 1996 ja siinä potilaalta poissuljettiin EBV:n ja mycoplasman infektiot sekä lääkaineille altistumiset. Potilaan neurologiset testit olivat myös normaalit. Kyseisessä tapauksessa neljävuotias potilas koki monia LIS:n B tyyppin oireita useasti saman päivän aikana. Potilaan kertomuksen mukaan seinä liikkui nopeasti eteen- ja taaksepäin ja hänen vanhempiansa kehot muuttivat kokoaan, muotoaan sekä paikkaansa. Kohtaukset kestivät yhtäjaksoisesti kuitenkin vain muutaman minuutin. Potilaalla oli lisäksi noin 38 asteen kuume. Oireet kuitenkin vähenivät ja lopulta loppuivat itsekseen 10 päivän jälkeen virusinfektion helpottaessa. (Wang ym. 1996)

Vuoteen 2016 mennessä on raportoitu edellisen tapauksen lisäksi vain yksi toinen yhteys näiden kahden sairauden välillä. Näissä molemmissa tapauksissa viitattiin CVB1:n tartuntaan. (Blom 2016) Kuitenkaan toisesta tapauksesta ei löytynyt erillistä tapausraporttia serotyypin varmistamiseksi. Julkaisujen vähyyden vuoksi ei voida selkeästi todeta, liittyykö LIS vain CVB1:een vai onko myös muilla varianteilla olla taipumusta sen indusoimiseen.

## 1.6 Zika

Zika virus (ZIKV) kuuluu *Flavivirusten* perheeseen ja se löydettiin vuonna 1947. Sen genomi on (+)-juosteista RNA:ta. Virioni on kooltaan noin 40 nanometriä. ZIKV vaikuttaa infektoivan tehokkaammin ihmisen ihon fibroblasteja, epidermaalisia keratinosyyttejä ja kypsymättömiä dendriittisoluja. Yleisimmin sen oireena on vain lievää kuumetta ja flunssankaltaisia oireita, mutta vuoden 2013 taudin laajemman puhkeamisen aikana havaittiin myös vakavia neurologisia oireita. ZIKV:n infekioon ei ole vielä kehitetty käyttöönotettua lääkettä tai rokotetta, vaan oireita hoidetaan kuumetta alentavilla lääkkeillä, riittävällä nesteytyksellä ja levolla. (Musso ja Gubler 2016) ZIKV tarttuu ihmiseen sääskien puremien mukana. Sen tunnistaminen on haastavaa ja se diagnosoidaankin toisinaan väärin. Tämän voi johtua esimerkiksi siitä, että ZIKV-vasta-aineet usein serologisissa kokeissa ristiin reagoivat muiden *Flavivirus*perheen virusten kanssa, mikä vaikeuttaa diagnosointia entisestään. Suurta haastetta aiheuttaa esimerkiksi ZIKV:n ja Denguekuumetta aiheuttavan Dengueviruksen vasta-aineiden ristiin reagoiminen niiden samankaltaisuuden vuoksi (Zimmerman, Wrammert, ja Suthar 2020). Kuvassa 8 on esitetty ZIKV:n rakennetta.



**Kuva 8.** ZIKV:n rakennekuva. "Zika Virus Structure Revealed". National Institutes of Health (NIH). <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/zika-virus-structure-revealed> (17. toukokuuta 2024)

ZIKV:n ja LIS:n yhtäaikaisesta diagnosoinnista raportoitiin vuonna 2018, kun 15-vuotias tyttö saapui vastaanotolle valittaen LIS:n tyyppin A oireita. Hän koki oman kehonsa muuttavan muotoaan. Hänellä oli ollut 10 päivää aiemmin kuumetta, huonovointisuutta ja ihottumaa, mutta nämä olivat kadonneet kolmessa päivässä. Häneltä testattiin vasta-aineita EBV:ta, CMV:ta, rubellaa, herpes simplexin tyyppijä 1 ja 2, VZV:ta, enteroa, HIV:ta, syfilistä, toxoplasmaa ja parvovirusta vastaan, mutta kaikki nämä olivat negatiivisia. Ainoa positiivinen tulos saatiin ZIKV:sta. Hänen neurologiset testinsä olivat normaalit eikä hänellä ollut historiaa epilepsiasta, migreenistä, lääkeaineiden käytöstä tai muita taudeille altistumista. LIS:n oireet helpottivat kahden viikon kuluessa. Yhteyttä LIS:n ja ZIKV:n välillä ei ole juurikaan todettu, mutta ZIKV:n vaikutuksia neurologisiin oireisiin liittyen puolestaan on. Viruksella on kyky aiheuttaa tulehdusta neurosoluissa, mikä tekee näköhäiriöiden liittymisestä infekioon mahdollisia. (Paniz-Mondolfi ym. 2018)

## YHTEENVETO JA POHDINTAA

LIS määritettiin ensimmäisen kerran vuonna 1955. Se on liitetty pääsääntöisesti migreeniin tai epilepsiaan. Joissain tapauksissa LIS on liitetty myös erilaisiin virusinfektioihin. Useimmin näissä tapauksissa kyseessä on ollut lasten tai nuorten EBV:n infektiio. Erilaisiin virusinfektioihin liitetyissä tapauksissa syndrooma itsessään ei ole vaatinut sairaalahoitoa, vaan apua on haettu nimenomaan taudin oireiden helpottamiseksi. Suurimmaksi osin syndrooman oireet ovat laantuneet itseksensä, joko infektion lievittymisen myötä tai pian sen jälkeen. Kuitenkin joissain tapauksissa oireet ovat voineet vaivata vuosien ajan tai ne ovat uudelleenilmentyneet pitkän oireettomuuden jälkeen. Hullunkuriset näköhäiriöt voivat aiheuttaa potilaille ja heidän perheilleen huolta ja hämmennystä. Laajemmalla tietämyksellä syndroomasta voidaan tuoda lohdutusta potilaille, jotka pelkäävät pahimmillaan psykiatrisiksi potilaaksi leimautumista. Hoitomuotoa virusperäiselle LIS:lle ei kuitenkaan ole ainakaan toistaiseksi kehitteillä sen lyhytkestoisuuden ja harmittomuuden vuoksi. (Todd 1955, Blom 2016, Matria ym. 2016)

Tässä kandidaatin tutkielmassa perehdyttiin lähemmin 16 erilaiseen tapaukseen, joissa jokin virusinfektio oli yhdistetty erilaisten LIS:n oireiden ilmenemiseen. Kaikkien esitettyjen virusten on todettu olevan neurotrofisia, joten niiden yhteys LIS:an on varsin looginen. Esitetyistä tapauksista 12 potilaan oireet sopivat LIS:n tyyppiin B, jossa näköhäiriöt koskivat potilaan ympäristöä. Näissä tapauksissa kyseessä olivat EBV:n, CVB1:n, Influenssan ja VZV:n infektiot. Tämä on yhdenmukainen Taulukossa 2 mainittujen esiintymismäärien kanssa, minkä mukaan suurimmassa osassa oireet ilmenevät LIS:n B tyyppinä.

LIS:n tyyppin A oireita havaittiin ZIKV:n tapauksessa. Tällöin potilaan kokemat näköhäiriöt koskivat vain häntä itseään. Sars-CoV-2:n tapauksessa raportoitiin myös kahdella potilaalla LIS:n tyyppin C oireista, jolloin havainnot koskivat sekä potilasta itseään että hänen ympäristöönsä ja muita ihmisiä. Kuitenkin toisessa näistä kahdesta tapauksesta potilaalla todettiin virusinfektion lisäksi epileptinen kohtaus, joten LIS:n oireiden laukaisijaa ei pystytty yksiselitteisesti vahvistamaan. Myös VZV:n yhteydessä mainitulla potilaalla epäiltiin yhteyttä migreenitaipumukseen virusinfektion lisäksi, joten täyttä varmuutta tämän tapauksen LIS:n laukaisevaan tekijään ei pystytty vahvistamaan.

Aiemmin esitetyn Taulukon 2 mukaan tyyppin B potilaat olivat keskimääräisesti nuorempia kuin A tai C tyyppin potilaat. Tämä sopii yhteen Lanskan ja Lanskan tutkimuksiin, joiden mukaan erityisesti EBV:een liitetyissä LIS:ssa oireet ovat yleisimmin tätä tyyppiä ja potilaat iältään nuoria. (Lanska ja Lanska 2013) Tässä tutkielmassa esitettyjen tapauksen tyyppin A mediaani oli 15 vuotta, B:n 7 vuotta ja C:n 14 vuotta. LIS:n eri tyyppien väliset ikäerot eivät ole tässä tapauksessa yhtä suuria kuin Lanskan ja Lanskan tutkimuksessa (Lanska ja Lanska 2013), mutta heidän tutkimuksessaan potilaiden otanta oli kuitenkin suurempi kuin tässä tutkielmassa. B tyyppin mediaani on kuitenkin myös tässä tapauksessa pienin, joten tulosta voidaan pitää yhdenmukaisena Taulukossa 2 esitettyjen arvojen kanssa. Tulos on myös looginen sen suhteen, että näiden infektioiden on todettu sairastuvan yleisimmin lapsena tai nuorella iällä.

Vaikka LIS:n oireet onkin pystytty yhdistämään kasvavassa määrin johonkin virusinfektioon, ei se välttämättä kerro muuttuneesta maailmantilasta vaan enemmänkin parantuneesta virusinfektioiden diagnosoinnista. Ongelmatonta se ei kuitenkaan ole. Virusten jatkuva mutatoituminen ja näin uusien varianttien kehittyminen tuovat tähän suuren haasteen. Infektioiden havaitsemiseksi erilaisilla vasta-ainetesteillä täytyy virusten rakenteet tuntea hyvin tarkkaan. Uudet variantit eivät välttämättä reagoi aiemmin tuotettujen vasta-aineiden kanssa tai ne voivat ristiin reagoida muiden samasta perheestä olevien virusten antigeenien kanssa. Vaikeasti havaittavissa infektioiden PCR:llä voidaan monistaa pieniäkin määriä potilaan verestä erotetuista viruspartikkeleista, mutta laitteita ei ole joka paikassa käytettävissä niiden kalliin hinnan tai käyttöön vaaditun ammattitaidon vuoksi. LIS:n oireet voivat lisäksi ilmentyä potilaalle eri vaiheissa infektiota, jolloin testien ajoittaminen on myös hankalaa. Kuitenkin uusia ja edullisempia diagnostimenetelmiä kehitetään jatkuvasti, joten tulevaisuudessa myös erilaisten virusinfektioiden ja LIS:n välisen yhteyden tutkiminen voi olla paljon helpompaa.

Muutamia mainintoja löydettiin myös muiden, kuin tässä tutkielmassa mainittujen virusten ja LIS:n kanssa. Yhteys Cytomegaloviruksen (CMV) ja LIS:n välillä on raportoitu Losada-Del Pozon artikkelissa vuonna 2011. Tällöin 20 todetusta LIS:n tapauksessa yhdellä oli todettu myös vasta-aineita CMV:lle. (Losada-Del Pozo ym. 2011) CMV:n aikaisesta infektiosta LIS:n kanssa ei löydetty kuitenkaan tarkempaa tapausraporttia, joten näiden kahden välisen suhteen varmistamiseksi tarvittaisiin kattavampaa tietoa. Lisäksi lähdeaineistojen etsinnän aikana havaittiin mahdollisia

viitteitä Paniz-Mondolfin artikkelista (Paniz-Mondolfi ym. 2018) Herpes simplex viruksen (HSV) yhteydestä LIS:ään, mutta tästäkään ei löytynyt suoria tapausraportteja. Tämän vuoksi molemmat virukset on jätetty pois tästä tutkielmasta. Sekä CMV:n että HSV:n on todettu aiheuttavan neurologisia oireita (Abdullahi, Sarmast, ja Singh 2020). Niiden yhteys LIS:n kanssa olisikin varsin uskottavaa muiden aiemmin mainittujen virusten kaltaisesti. On hyvinkin mahdollista, että LIS:n oireiden laukaisijana on vielä monia muitakin keskushermostoon vaikuttavia virusinfektioita, mutta ne on voitu joko diagnosoida väärin tai jäädä kokonaan diagnosoimatta.

Tätä kandidaatin tutkielmaa aloittaessa oli yhtenä lähtökohtana perehtyä yhteen maailman harvinaisimmiksi listatuista syndroomista. Kuitenkin arvioidaan, että jopa 30% väestöstä olisi mahdollisesti kokenut LIS:n oireita ilman hoidon tarvetta. Tämän vuoksi onkin mahdollista, että LIS ei olisikaan niin harvinainen. Tähän syynä on todennäköisimmin se, että syndrooma jää usein harmittomuutensa takia diagnosoimatta, jolloin tapauksien raportointi on varsin vähäistä. Lisäksi raportointiin vaikuttaa merkittävästi myös sen oireiden selkeiden kriteerien puute. Jotta määrittely voitaisiin tehdä perustavanlaatuisesti, olisi tehtävä mittavia tutkimuksia laajalle väestölle. LIS ei ole kuitenkaan vaarattomuutensa vuoksi ensisijainen, kun pyritään löytämään ratkaisuja ajankohtaisempiin, väestöä uhkaaviin sairauksiin. Tällöin rahoituksen saaminen laajamittaiselle tutkimukselle ei ole todennäköistä. Tämä aiheuttaa tilanteeseen ikävän oravanpyörän, jossa kriteerien puute heijastuu diagnosoinnin heikkouteen ja päinvastoin. Maailmantilanteet voivat kuitenkin muuttua hyvinkin nopeasti ja radikaalisti, kuten huomattiin koronapandemian kanssa. Tämän vuoksi harvinaisempienkin oireiden syiden ymmärtäminen on entistä tärkeämpää. Haasteet LIS:n yhteydessä tuskin tulevat lähitulevaisuudessa vähenemään ja se tulee todennäköisesti yhä säilymään maailman harvinaisimpien syndroomien listalla vielä pitkään.



## LÄHTEET

- Abdullahi AM, Sarmast ST, Singh R. Molecular Biology and Epidemiology of Neurotropic Viruses. *Cureus*. 2020 Aug 11;12(8):e9674. doi: 10.7759/cureus.9674. PMID: 32923269; PMCID: PMC7485989.
- Biggi M, Contento M, Magliani M, Giovannelli G, Barilaro A, Bessi V, Lombardo I, Massacesi L, Rosati E. Alice in wonderland syndrome "through the looking-glass" in a rare presentation of non-convulsive status epilepticus in cerebral venous sinus thrombosis and COVID-19. *Cortex*. 2023 Oct;167:218-222. doi: 10.1016/j.cortex.2023.06.020. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37572532.
- Bittmann S, Moschüring-Alieva E, Luchter E, Bittmann L, Villalon G. Is Covid-19 a Trigger of Alice in Wonderland Syndrome? *J Clin Ped Res*. 2022;1(1):6-8. DOI: [https://doi.org/10.37191/Mapsci-JCPR-1\(1\)-003](https://doi.org/10.37191/Mapsci-JCPR-1(1)-003)
- Blom JD, Looijestijn J, Goekoop R, Diederens KM, Rijkaart AM, Slotema CW, Sommer IE. Treatment of Alice in Wonderland syndrome and verbal auditory hallucinations using repetitive transcranial magnetic stimulation: a case report with fMRI findings. *Psychopathology*. 2011;44(5):337-44. doi: 10.1159/000325102. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21734437.
- Blom JD. Alice in Wonderland syndrome: A systematic review. *Neurol Clin Pract*. 2016 Jun;6(3):259-270. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000251. PMID: 27347442; PMCID: PMC4909520.
- Carroll, Lewis. *Alice's Adventures in Wonderland*. 1865. Lontoo: Macmillan & Co.
- Cinbis M, Aysun S. Alice in Wonderland syndrome as an initial manifestation of Epstein-Barr virus infection. *Br J Ophthalmol*. 1992 May;76(5):316. doi: 10.1136/bjo.76.5.316. PMID: 1390519; PMCID: PMC504267.
- Copperman SM. "Alice in Wonderland" syndrome as a presenting symptom of infectious mononucleosis in children: a description of three affected young people. *Clin Pediatr (Phila)*. 1977 Feb;16(2):143-6. doi: 10.1177/000992287701600205. PMID: 832438.
- Ho CS, Shen EY, Liaw SB, Huang FY. Clinical observation and neurological outcomes in "Alice in Wonderland" syndrome. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1992 Mar-Apr;33(2):89-95. PMID: 1325095.
- Kubota K, Shikano H, Fujii H, Nakashima Y, Ohnishi H. Alice in Wonderland syndrome associated with influenza virus infection. *Pediatr Int*. 2020 Dec;62(12):1391-1393. doi: 10.1111/ped.14341. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33145932.
- Lanska JR, Lanska DJ. Alice in Wonderland Syndrome: somesthetic vs visual perceptual disturbance. *Neurology*. 2013 Mar 26;80(13):1262-4. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828970ae. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23446681.
- Losada-Del Pozo R, Cantarín-Extremera V, García-Peñas JJ, Duat-Rodríguez A, López-Marín L, Gutiérrez-Solana LG, Ruiz-Falcó ML. Características y evolución de los pacientes con síndrome de Alicia en el País de las Maravillas [Characteristics and evolution of patients with Alice in Wonderland syndrome]. *Rev Neurol*. 2011 Dec 1;53(11):641-8. Spanish. PMID: 22086425.

- Mastria G, Mancini V, Viganò A, Di Piero V. Alice in Wonderland Syndrome: A Clinical and Pathophysiological Review. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8243145. doi: 10.1155/2016/8243145. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28116304; PMCID: PMC5223006.
- Montastruc, François & Schwarz, Noah & Schmitt, Laurent & Bui, Eric. (2012). An Overview of the Symptoms and Typical Disorders Associated with Alice in Wonderland Syndrome. *Neuropsychiatry.* 2. 281-289. 10.2217/NPY.12.37.
- Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jul;29(3):487-524. doi: 10.1128/CMR.00072-15. PMID: 27029595; PMCID: PMC4861986.
- Naarden T, Ter Meulen BC, van der Weele SI, Blom JD. Alice in Wonderland Syndrome as a Presenting Manifestation of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Front Neurol.* 2019 May 9;10:473. doi: 10.3389/fneur.2019.00473. PMID: 31143156; PMCID: PMC6521793.
- Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Jan;24(1):193-209. doi: 10.1128/CMR.00044-10. PMID: 21233512; PMCID: PMC3021204.
- Paniz-Mondolfi AE, Giraldo J, Rodríguez-Morales AJ, Pacheco O, Lombó-Lucero GY, Plaza JD, Adami-Teppa FJ, Carrillo A, Hernandez-Pereira CE, Blohm GM. Alice in Wonderland syndrome: a novel neurological presentation of Zika virus infection. *J Neurovirol.* 2018 Oct;24(5):660-663. doi: 10.1007/s13365-018-0645-1. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30105501.
- Pellett, Philip E., Subhash Mitra, ja Thomas C. Holland. 2014. "Chapter 2 - Basics of virology". *Teoksessa Handbook of Clinical Neurology, Neurovirology*, toim. Alex C. Tselis ja John Booss. Elsevier, 45–66. doi:10.1016/B978-0-444-53488-0.00002-X.
- Perez-Garcia L, Pacheco O, Delgado-Noguera L, Motezuma JPM, Sordillo EM, Paniz Mondolfi AE. Infectious causes of Alice in Wonderland syndrome. *J Neurovirol.* 2021 Aug;27(4):550-556. doi: 10.1007/s13365-021-00988-8. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34101086.
- Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol.* 2022 Apr-Jun;40(2):182-186. doi: 10.1016/j.ijmmb.2022.02.005. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35300895; PMCID: PMC8919811.
- Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology.* 2011 Mar 15;411(2):288-305. doi: 10.1016/j.virol.2010.12.014. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21251690; PMCID: PMC3060663.
- Sanguineti G, Crovato F, De Marchi R, Desirello G. "Alice in Wonderland" syndrome in a patient with infectious mononucleosis. *J Infect Dis.* 1983 Apr;147(4):782. doi: 10.1093/infdis/147.4.782. PMID: 6842013.
- Soriani S, Faggioli R, Scarpa P, Borgna-Pignatti C. "Alice in Wonderland" syndrome and varicella. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Oct;17(10):935-6. doi: 10.1097/00006454-199810000-00026. PMID: 9802648.
- Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. *Can Med Assoc J.* 1955 Nov 1;73(9):701-4. PMID: 13304769; PMCID: PMC1826192.
- Wang SM, Liu CC, Chen YJ, Chang YC, Huang CC. Alice in Wonderland syndrome caused by coxsackievirus B1. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 May;15(5):470-1. doi: 10.1097/00006454-199605000-00022. PMID: 8724078.

- Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 Sep;1323(1):115-39. doi: 10.1111/nyas.12462. Epub 2014 May 30. PMID: 24891213; PMCID: PMC4159436.
- Weidenfeld A, Borusiak P. Alice-in-Wonderland syndrome--a case-based update and long-term outcome in nine children. *Childs Nerv Syst.* 2011 Jun;27(6):893-6. doi: 10.1007/s00381-011-1400-6. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21287179.
- Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2014 Mar;12(3):197-210. doi: 10.1038/nrmicro3215. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24509782; PMCID: PMC4066823.
- Zimmerman MG, Wrammert J, Suthar MS. Cross-Reactive Antibodies during Zika Virus Infection: Protection, Pathogenesis, and Placental Seeding. *Cell Host Microbe.* 2020 Jan 8;27(1):14-24. doi: 10.1016/j.chom.2019.12.003. PMID: 31917957; PMCID: PMC7802743.